

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA DİYABET SÜRESİ VE HbA1C DÜZEYLERİ İLE OLFAKTÖR DİSFONKSİYON ARASINDAKİ İLİŞKİ, PİLOT ÇALIŞMA

Relationship between Duration of Diabetes, HbA1c Levels and Olfactory Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes: A Pilot Study

Muhammed Emin DEMİRKOL¹, Muhammed Nur ÖGÜN², Hamit YOLDAŞ³,
İbrahim KARAGÖZ³, Duygu ÇALIŞKAN³

¹ Türkiye Kamu Hastaneleri İzzet Baysal Devlet Hastanesi Dahiliye Kliniği, BOLU

² Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D., BOLU

³ Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D., BOLU

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Bu çalışmada Tip 2 diyabetes mellitus (DM) tanısı olan hastaların diyabet süreleri ve HbA1c seviyelerinin olfaktör disfonksiyon ile ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Önceden bilinen Tip 2 DM tanısı alan ve bu nedenle ilaç kullanan 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların koku fonksiyonlarını test etmek için 12 farklı koku maddesi bulunan The Brief Smell Identification Test (B-SIT) Türkçe versiyonu kullandı. Çalışmaya katılan hastaların yaş, kilo, boy, kilo, HbA1C seviyeleri, diyabet süreleri ve test sonuçları kaydedilerek gerekli analiz yapıldı. p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Diyabet süresi ve HbA1c düzeyleri ile B-SIT skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Daha uzun süreli DM'si olan hastalarla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Introduction: We aimed to investigate whether duration of diabetes and HbA1c levels in patients with Type 2 diabetes mellitus (DM) are associated with olfactory dysfunction.

Material and Methods: Fifty patients with prior Type 2 DM diagnoses under antidiabetic treatment were included to the study. We used the Turkish version of The Brief Smell Identification Test (B-SIT) including 12 different odorants to test the odor functions of patients. Age, weight, height, HbA1C levels, duration of diabetes and test results of the patients participating in the study were recorded and necessary analysis was performed. p value <0.05 was considered statistically significant.

Results: There was no significant correlation between duration of diabetes and HbA1c levels and B-SIT scores.

Conclusion: In order to confirm our findings further studies with larger sample sizes, with patients with longer duration of DM are needed.

Anahtar Kelimeler: Brief Smell Test, Diyabet, HbA1c, Olfaktör Disfonksiyon

Keywords: The Brief Smell Test, Diabetes, HbA1c, Olfactory Dysfunction



Yazışma Adresi / Correspondence:
Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 14280, BOLU, TÜRKİYE
Telefon: 0374 2534656
Geliş Tarihi / Received: 31.05.2017

Dr. Muhammed Nur ÖGÜN
14280, BOLU, TÜRKİYE
E-posta: dr.mogun@gmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 12.06.2017

GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM) sıklığı gittikçe artan sistemik bir hastalıktır. Hastaların %50'sinden fazlasında sensoryal, motor ve otonomik disfonksiyona neden olan diyabetik periferik nöropati de dâhil olmak üzere birçok sistemik komplikasyona yol açmaktadır. Diyabet ayrıca santral sinir sisteminde yaygın bir nörodejenerasyona neden olmaktadır (1). Diyabette hastanın tanı konulduğu andaki yaşı ve mevcut yaşı, diyabet süresi makrovasküler olaylar ve ölüm açısından bağımsız risk faktörü iken, mikrovasküler olay gelişimi için, genç yaş grubunda daha yüksek olmak üzere, sadece diyabet süresi bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir (2). Glikolize hemoglobin (HbA1c) DM'de uzun dönem glisemik kontrolü değerlendirmek amacıyla kullanılan bir parametredir. Yüksek HbA1c düzeyleri diyabetik hastalarda makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişimi ile yakından ilişkilidir (3).

Diğer duyularla karşılaştırıldığında koku duyusunun öneminin klinikte göz ardı edildiği bir gerçektir. Ancak koku duyusunun bozulması hayat kalitesini oldukça etkilemektedir. Olfaktör sistem endokrin sistemle ilişki içindedir. İnsülin, ghrelin ve leptin hormonlarının olfaktör modülasyon üzerine etkili olduğu yönündeki veriler gittikçe artmaktadır (4-6). Literatürde diyabet ile olfaktör disfonksiyon arasında bir ilişki bulunmuş ve diyabetik komplikasyonları olanlarda olfaktör skorlar düşük bulunmuştur. Ancak bu konudaki kanıtlar sınırlıdır. Hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonlar diyabetik hastalardaki olfaktör disfonksiyon açısından suçlanmıştır. Olfaktör disfonksiyonun diyabetin komplikasyonlarının erken bulgusu olabileceğini öne sürülmüş ve olfaktör testlerin diyabetik komplikasyonların erken tanısında kullanılabileceğini iddia edilmiştir. Diyabetik komplikasyonların yüksek mortalite ve morbiditesi ve yaşam kalitesini etkilemesi nedeniyle erken tanısının yapılabilmesi önem arz etmektedir (7).

Biz bu çalışmada olfaktör disfonksiyon ile diyabet süresi ve HbA1C değerleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Yerel Etik Kurul onamı alındıktan sonra çalışmaya Abant İzzet Baysal Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon polikliniğine ve İzzet Baysal Devlet Hastanesi Dahiliye polikliniğine müracaat eden, en az 2 yıldır bilinen Tip 2 DM tanısı olan ve bu nedenle ilaç kullanan 50 hasta dahil edildi. Hastaların son 2 yıl içinde 6 ay aralıklarla yapılmış olan 4 ayrı HbA1c değeri retrospektif olarak kaydedildi. Alt ve üst solunum yolu hastalığı, burun ve sinüslerinde inflamatuvar hastalığı, allerjik riniti, nasal polipi, alkol ve madde bağımlılığı olan hastalarla, mental retarde, alzheimer ve psikiyatrik hastalığı olan hastalara ek olarak burun ameliyatı geçirmiş olan ve daha önceden kafa travmasına maruz kalan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bütün hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo kaydedildi. Hastaların koku hafızalarını test etmek için 12 farklı koku maddesi bulunan The Brief Smell Identification Test (B-SIT) Türkçe versiyonu kullandı. Bu test etiket kazınca ortama salınan kokuyu tanımaya dayalıdır. Bunun için 4 tane kokulu madde şıkkı verilip içinden doğru olanın tanınması istendi. Hasta 12 soru üzerinden değerlendirildi. Çalışmaya katılan hastaların yaş, kilo, boy, kilo, son iki yıl içinde 6 ay aralıklarla yapılmış 4 ayrı HbA1C değeri, diyabet süreleri ve test sonuçları kaydedilerek gerekli analiz yapıldı.

İstatistik

Verilerin analizi Statistical Package for Social Science (SPSS 15.0) programı kullanılarak yapıldı. Yaş, boy, kilo, BKİ (Beden kitle indeksi), diyabet süresi gibi tanımlayıcı değişkenler ortalama \pm standart sapma biçiminde gösterildi ve Paired-Samples T Test kullanılarak veriler karşılaştırıldı.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-kare Testi kullanıldı. B-SIT skorları ile diyabet süresi ve

HbA1C değerlerinin korelasyonunun olup olmadığı araştırmak için (Veriler normal dağılım göstermediğinden) Spearman Korelasyon Testi kullanıldı. Cinsiyet ile BIST skorları arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla Mann-Whitney U Testi kullanıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BUGULAR

Bu çalışmaya en az 2 yıldan beridir bilinen Tip 2 DM öyküsü olan ve kliniklerimizde takip edilen 50 (14 erkek, 36 kadın) hasta dahil edildi. Ortalama yaş (57,2 ($\pm 8,9$)) idi. Ortalama diyabet süresi 6,9($\pm 5,4$) yıl idi. (Tablo-1).

Tablo 1: Demografik veriler ve hastaların genel özellikleri

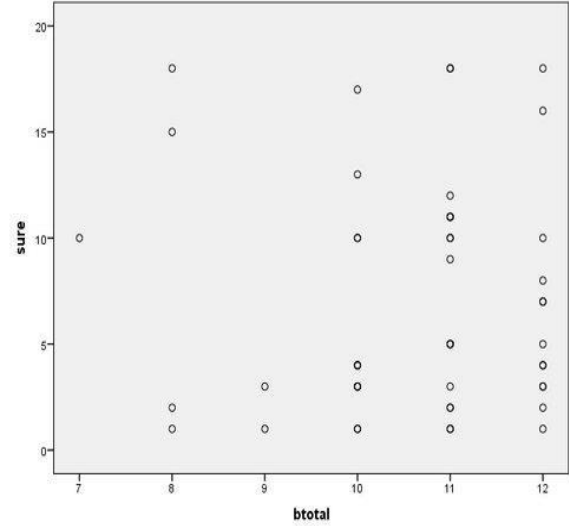
Hasta Sayısı (n)	50
Yaş (yıl)	57,2 ($\pm 8,9$)
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	14/36
Boy (cm)	161,6($\pm 9,1$)
Vücut Ağırlığı (kg)	81,7($\pm 14,7$)
BKİ(kg/m ²)	31,4($\pm 5,7$)
Diyabet Süresi (yıl)	6,9($\pm 5,4$)
HbA1C 1 *(gr/dl)	8,1($\pm 1,7$)
HbA1C 2 (gr/dl)	7,7($\pm 1,3$)
HbA1C 3 (gr/dl)	7,6($\pm 1,5$)
HbA1C 4 (gr/dl)	7,3($\pm 1,1$)

*2 yıl önce bakılan HbA1C değeri HbA1c 1, son bakılan HbA1c değeri HbA1c 4 olarak 6 aylık aralıklarla kategorize edildi.

Spearman korelasyon ile hastaların diyabet süreleri ve HbA1c değerlerinin B-SIT skorları arasında korelasyon saptanmadı ($p:0.564$, korelasyon katsayısı: 0.084) (Şekil 1).

Kadın hastalarda B-SIT skoru erkek hastalardan daha yüksek bulundu. ($p: 0.033$) BKİ ile olfaktör disfonksiyon arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. ($p: 0.617$, korelasyon katsayısı: 0.072). Sigara

kullanımı, hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalık varlığı olfaktör disfonksiyon ile ilişkili bulunmadı ($p: 0.514$).



Şekil 1: Diyabet süresi ile BIST skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. ($\rho: 0.084$, $p:0.564$)

Btotal: B-SIT skorları, **Süre:** Diyabet süresi

TARTIŞMA

Bu çalışmamızda olfaktör disfonksiyon ile diyabet süresi ve HbA1C değerleri arasında ilişki bulunmamıştır. DM toplumda çok sık görülen ve komplikasyonları geliştiğinde yaşam kalitesini oldukça bozan kronik bir rahatsızlıktır. Hiperglisemiye bağlı akut etkilerden çok, gerek kötü kan şekeri kontrolüne bağlı gerekse uzun yıllar içerisinde hastalığın kaçınılmaz sonucu olan kronik komplikasyonlar açısından oldukça önemli ve takibi zorunludur (8). Yakın takipteki amaç, hedeflenen glukoz düzeyini sağlamakla birlikte gelişebilecek diyabetik nefropati, nöropati, retinopati gibi mikrovasküler, serebrovasküler, periferik vasküler gibi makrovasküler komplikasyonları önceden tespit ederek gerekli tedbirleri almaktır. Çünkü kontrolsüz diyabete bağlı inflamatuvar süreçler tetiklenmekte, organ sistemlerine etkisi sonucunda uzun dönemde bu tip komplikasyonlar gelişebilmektedir (9). Çoğunluğu farkında olmadan gelişen bu komplikasyonların

zamanında tespiti mortalite ve morbiditeyi azaltmakla birlikte hastanın kaliteli bir yaşantı sürmesine de olanak sağlamaktadır (8, 10). HbA1c, DM olan hastalarda kan şekeri regülasyonunu gösteren önemli bir parametredir. Yapılan pek çok çalışmada diyabet süresi ve HbA1c seviyesinin yüksekliği ile kronik komplikasyon gelişmesi arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmektedir (11, 12).

Koku fonksiyonu insan için vazgeçilmez fizyolojik bir ihtiyaçtır. Literatürde koku fonksiyon kaybının %4 oranında sıklıkla ileri yaşlarda olduğu bildirilmektedir (13). Burunda regio olfactoria'da algılanan koku beyne bulbus olfactoriusda girmektedir. Buradan da tractus olfaktorius ve stria olfaktorius yoluyla olfaktor kortekse uzanmaktadır. Beyinde koku hafızası priform korteks, amgydala ve enthorinal kortekste yer almaktadır (14). Koku, bilgilerin talamusa uğramadan bulbustan direkt kortikal alanlara iletiildiği tek duyudur (15).

Naka ve arkadaşları Tip 1 ve Tip 2 DM'li hastalarda koku ve tat duyusunun bozukluklarını araştırdıkları bir çalışmada, Tip2 diyabetli hastalarda olfaktor disfonksiyonun daha fazla olduğunu, Beden Kitle İndeksi (BKİ) ile olfaktor disfonksiyon arasında negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (16). Ayrıca HbA1c ve diyabet süresinin olfaktor disfonksiyonla korelasyon göstermediğini bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda BKİ ile olfaktor disfonksiyon arasında anlamlı korelasyon saptamadık, HbA1c ve diyabet süresi ile olfaktor difonksiyon arasında da Naka ve arkadaşlarının çalışmasına paralel olarak korelasyon izlemedik. Gouveri ve arkadaşları ise Tip2 DM'li hastalarda olfaktor disfonksiyon ile mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmalarında 10 yılın üzerinde diabeti olan hastalarda olfaktor disfonksiyonun ortaya çıktığını göstermişlerdir. Le Floch ve arkadaşları da Tip2 DM'li hastalarda diyabet süresi ile olfaktor disfonksiyon arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (7,17). Diyabet hastalarında olfaktor disfonksiyonu etkileyen diğer faktörler arasında sigara kullanımı, hiperlipidemi

ve eşlik eden kardiyovasküler hastalık varlığı sayılabilir. Her üç faktörün de olfaktor disfonksiyonu üzerine etkisi tartışmalıdır (7). Biz çalışmamızda sigara kullanımının, hiperlipideminin ve kardiyovasküler hastalık varlığının olfaktor disfonksiyon üzerinde etkisine rastlamadık. Olfaktor disfonksiyonun antidiyabetik kullanımı ile ilişkili olup olmadığını araştıran Weinstock ve arkadaşları sadece sulfanilüre kullanımının olfaktor disfonksiyon ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (18). Literatürde antidiyabetik ilaçların olfaktor disfonksiyon üzerine etkisini araştıran başka bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda sulfanilüre kullanımının korelasyonunun istatistiksel değerlendirmesini yapacak sayıda ilaç kullanan hasta bulunmamaktaydı. Literatürdeki diyabet olfaktor disfonksiyon ilişkisini gösteren çalışmaların birbirinden farklı sonuçlar vermesi olfaktor fonksiyonu değerlendirmede kullanılan testlerin farklılığı da olabilir. Weinstock ve arkadaşları Odorant Confusion Matrix (OCM) adı verilen tamamen kimyasal içerikli dilüe edilmiş 10 kimyasal maddenin kullanıldığı bir yöntem kullanmışken, Le Floch ve arkadaşları 24 aromanın olduğu bir test kullanmışlardır (17,18). Gouveri ve arkadaşları ise 112 kokulu çubuğun kullanıldığı koku değerlendirme, koku eşik değerinin ve lokal patolojilerin dışlanabileceği nispeten daha kompleks bir test kullanmışlardır (7). Biz çalışmamızda The Brief Smell Test (B-SIT) adı verilen koku testi kullandık. B-SIT kültürel farklılıklar düşünülerek hazırlanmıştır. On iki farklı koku içeren bu test The Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT) olarakta bilinmektedir (19). Birçok çalışmada bu test kullanılarak koku hafızası değerlendirilmiştir (20-22). Yapılan çalışmalarda olfaktor disfonksiyon ile cinsiyet arasında farklılık izlenmezken, biz çalışmamızda kadın hasta grubunda olfaktor tanıma B-IST skorlarını erkeklerden daha yüksek bulduk. Bunun kadınların koku algılarının daha gelişmiş ve iyi olmasından kaynaklandığını düşündük. Guerner ve arkadaşlarının ve Weinstock ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik hastalardaki olfaktor disfonksiyon cinsiyetler

arasında farklılık göstermezken, bizim çalışmamızda kadın hasta grubunda olfaktör tanıma B-IST skorları erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (7,18).

Literatür araştırmamızda Tip 2 DM'ü olan hastalarda koku fonksiyonunun değerlendirildiği çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar olmakla beraber koku fonksiyonunun Tip2 DM'li hastalarda bozulduğu yönünde çalışmaların sayısı nisbeten fazladır. Çalışmamızda, literatürdeki çalışmalardan farklı olarak, HbA1c düzeyi ve DM süresi ile koku fonksiyon bozukluğu arasında bir korelasyon gözlenmedi. Bu durumu çalışma grubumuzun Tip 2 DM hastaları olmasına ve DM süresinin kronik komplikasyon gelişecek kadar uzun olmamasına bağladık.

Çalışmamızın sınırlılıkları; hasta sayımızın az olması, Tip 1 DM'ü olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi, daha uzun süre Tip 2 DM'ü olan hastaların çalışmada az yer alması, mikrovasküler komplikasyon olan ya da olmayan hastaların koku fonksiyon değerlendirmelerinin ayrıca yapılmamış olmasıdır.

Sonuç olarak literatürde ilk defa Tip 2 DM'nin kısa dönemli koku belleğini etkilemediğini gözlemledik. Bulgularımızı doğrulamak için daha büyük örneklem büyüklüğüyle, daha uzun DM'ü olan hastalarla yapılacak ileri çalışmalar gerekecektir.

Çıkar Çatışması: Yok

KAYNAKLAR

1. Brady, S., et al., Presence of neuropathic pain may explain poor performances on olfactory testing in diabetes mellitus patients. *Chemical senses*, 2013: p. bjt013.
2. Zoungas, S., et al., Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2014. 57(12): p. 2465-2474.
3. Ertem, A.G., et al., Relationship between HbA1c levels and coronary artery severity in nondiabetic acute coronary syndrome patients. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2013. 41(5): p. 389-95.
4. Hoffman, H.J., K.J. Cruickshanks, and B. Davis, Perspectives on Population-based Epidemiological Studies of Olfactory and Taste Impairment. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2009. 1170(1): p. 514-530.
5. Hummel, T. and S. Nordin, Olfactory disorders and their consequences for quality of life. *Acta otolaryngologica*, 2005. 125(2): p. 116-121.
6. Palouzier-Paulignan, B., et al., Olfaction under metabolic influences. *Chemical senses*, 2012. 37(9): p. 769-797.
7. Gouveri, E., et al., Olfactory dysfunction in type 2 diabetes mellitus: an additional manifestation of microvascular disease? *Angiology*, 2014. 65(10): p. 869-876.
8. Özşenel, E.B., et al., Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonu Olan ve Olmayan Hastaların MPV ve Sensitif CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması. *Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bulteni*, 2015. 53(1).
9. Sobel, B.E., Optimizing cardiovascular outcomes in diabetes mellitus. *The American journal of medicine*, 2007. 120(9): p. S3-S11.
10. Yenigün, M., Diyabetik makroanjyopati (diyabetik makrovasküler hastalık) Her yönüyle Diabetes Mellitus adlı kitabından Editör: Yenigün M. Nobel Tıp Kitabevi, 2001.
11. Al-Salman, R., et al., Prevalence and risk factors of albuminuria in Type 2 diabetes in Bahrain. *Journal of endocrinological investigation*, 2009. 32(9): p. 746-751.
12. Zhang, H., et al., Prevalence of and risk factors associated with diabetic retinopathy in pre-diabetic and diabetic population in Shanghai community. *Zhonghua yi xue za zhi*, 2009. 89(25): p. 1749-1752.
13. Henkin, R.I., Altered Taste and Smell after Anesthesia Cause and Effect? *The Journal of the*

- American Society of Anesthesiologists, 1995. 83(3): p. 648-649.
14. Rombaux, P., T. Duprez, and T. Hummel, Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology*, 2009. 47(1): p. 3-9.
15. Cullen, M.M. and D.A. Leopold, Disorders of smell and taste. *Medical Clinics of North America*, 1999. 83(1): p. 57-74.
16. Naka, A., et al., Clinical significance of smell and taste disorders in patients with diabetes mellitus. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2010. 267(4): p. 547-550.
17. Le Floch, J.-P., et al., Smell dysfunction and related factors in diabetic patients. *Diabetes Care*, 1993. 16(6): p. 934-937.
18. Weinstock, R.S., H.N. Wright, and D.U. Smith, Olfactory dysfunction in diabetes mellitus. *Physiology & behavior*, 1993. 53(1): p. 17-21.
19. Menon, C., et al., Normative Performance on the Brief Smell Identification Test (BSIT) in a Multi-Ethnic Bilingual Cohort: A Project FRONTIER Study 1. *The Clinical neuropsychologist*, 2013. 27(6): p. 946-961.
20. Bilgi, M., et al., Effects Of Isoflurane On Postoperative Olfactory Memory. *Acta Medica Mediterranea*, 2014. 30: p. 453-456.
21. Demirhan, A., et al., Evaluation of the olfactory memory after spinal anesthesia: a pilot study. *Age (yr)*, 2013. 32: p. 13.9.
22. Yildiz, I., et al., The effect of desflurane on postoperative olfactory memory. *European review for medical and pharmacological sciences*, 2016. 20(10): p. 2163-2167.